

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ: СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ

ВОЛКОВА М.В.¹, КУНДЕР Е.В.¹, КОНЕВАЛОВА Н.Ю.², ФРОЛОВА А.В.²

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

²Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №6. – С. 20-30.

RHEUMATOID ARTHRITIS: SOCIO-ECONOMIC SIGNIFICANCE AND MODERN APPROACHES TO THE IMMUNOPATHOGENETIC TREATMENT

VOLKAVA M.V.¹, KUNDZER A.V.¹, KONEVALOVA N.Y.², FROLOVA A.V.²

¹Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Republic of Belarus

²Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(6):20-30.

Резюме.

Ревматоидный артрит (РА) является наиболее распространенным и тяжелым хроническим аутоиммунным заболеванием и характеризуется негативным влиянием на продолжительность и качество жизни, трудовую деятельность пациентов, значительными материальными затратами системы здравоохранения. Раннее выявление и лечение РА имеет большое значение для уменьшения негативных последствий заболевания.

С этой целью разработаны новые классификационные критерии, которые позволяют диагностировать РА на ранней стадии, сформулирована четкая терапевтическая стратегия «лечение до достижения цели». В настоящем обзоре обобщены современные сведения о распространенности и социально-экономической значимости РА. Приведены международные принципы лечения заболевания и определения понятий, касающихся биологической терапии РА. Дана характеристика основным биологическим лекарственным средствам, применяющимся для лечения РА в Республике Беларусь.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, распространенность, социально-экономическая значимость, лечение, биологическая терапия, биологические лекарственные средства.

Abstract.

Rheumatoid arthritis (RA) is the most common and severe chronic autoimmune disease. RA is characterized by a negative impact on the duration and quality of life, work activity of the patients, and significant material costs of the health care system. Early detection and treatment for RA is important to reduce the negative consequences of the disease. With this purpose new classification criteria have been developed that make it possible to diagnose RA at an early stage, and a clear therapeutic strategy «treatment to the goal» has been formulated. This review summarizes current information about the prevalence and socio-economic significance of RA. Principles of the international law concerning the treatment of the disease and the definition of concepts related to biological therapy of RA are given. The main biologics used for the treatment of RA in the Republic of Belarus are characterized.

Key words: rheumatoid arthritis, prevalence, socio-economic significance, treatment, biological therapy, biologics.

Ревматоидный артрит (РА) является наиболее распространенным и тяжелым хроническим аутоиммунным заболеванием и характеризуется припухлостью, болезненностью и деструкцией суставов, которое приводит к нетрудоспособности, инвалидности и преждевременной смертности [1].

РА остается одной из проблем общественного здравоохранения. Раннее выявление и лечение этого заболевания имеет важное значение, с этой целью разработаны новые классификационные критерии, которые позволяют диагностировать РА на ранней стадии [1], сформулирована четкая терапевтическая стратегия «лечение до достижения цели» [2]. Внедрение инновационных методов лечения с использованием биологических лекарственных средств (БЛС) в последние 20 лет совершило революцию в терапии РА, существенно повысило эффективность лечения и улучшило прогноз заболевания [3]. Кроме этого применение при РА БЛС позволяет снизить не прямые расходы и имеет экономическую выгоду для здравоохранения [4].

Распространенность и социально-экономическая значимость РА

При оценке глобального бремени РА в 195 странах с 1990 по 2017 год встречаемость РА составила 246,6 на 100 тыс. населения, ежегодная заболеваемость – 14,9 на 100 тыс. населения, к 2017 году отмечен рост этих показателей на 7,4% и 8,2% соответственно по сравнению с 1990 годом [5]. В Российской Федерации в 2016 году зарегистрировано 302 516 пациентов с РА (22,7 на 100 тыс. населения) [6], однако, учитывая более высокую встречаемость РА в других странах, этим заболеванием могут страдать от 800 тыс. до 1 млн. человек [7].

Актуальность РА не ограничивается только растущей распространенностью заболевания, но и обусловлена его влиянием на продолжительность и качество жизни, показатели нетрудоспособности [8].

Известно, что РА приводит к повышению частоты смертности пациентов, сокращая продолжительность жизни в среднем на 3-10 лет [9]. Факторами риска высокой смертности при РА являются пожилой возраст, белая раса, низкая масса тела, высокие уровни СОЭ и СРБ, высокие значения индекса оценки активности из 28 суставов – Disease Activity Score 28 (DAS28), ревма-

тоидные узелки и использование преднизолона. Наоборот, лечение метотрексатом позволяет снизить смертность на 40% [10]. Причинами летальных исходов чаще всего становятся инфекции, поражение почек и желудочно-кишечного тракта, кардиоваскулярная патология, лимфопролиферативные заболевания [11].

Увеличение смертности пациентов с РА связано в большинстве случаев с высоким риском развития при данной патологии кардиоваскулярных осложнений, а именно, раннего атеросклероза, приводящего к хронической коронарной болезни, инсультам и тромбозам [12]. Кроме традиционных факторов риска (курение, повышенный индекс массы тела и т.д.) в реализации кардиоваскулярной патологии при РА большую роль играет воспаление, так как хронический системный воспалительный процесс непосредственно участвует в развитии поражения миокарда, клапанного аппарата и сосудов [13].

РА оказывает значительное негативное влияние и на качество жизни пациентов [8]. Оно снижается под влиянием самого заболевания (хронический болевой синдром, ограничение подвижности), риска развития осложнений РА и сопутствующих заболеваний (кардиоваскулярные проблемы, склонность к интеркуррентным инфекциям, остеопороз), а также лечения (необходимость постоянного приема лекарственных средств, частое развитие нежелательных явлений) [14].

При РА трудовой прогноз напрямую связан с клиническими особенностями заболевания и эффективностью проводимой терапии. В отсутствии лечения в течение 5 лет около 50%, а через 10-15 лет почти 90% пациентов с РА становятся инвалидами [15]. Ранние стадии РА являются критическими в отношении структурных изменений в суставах. Установлено, что костные эрозии развиваются в первые 6 месяцев заболевания приблизительно у 40 % пациентов и более чем у 70% пациентов в первые два года от начала симптомов [16].

При РА факторами риска неблагоприятного трудового прогноза являются: устойчивый полиартрит, высокая активность, серопозитивность, выраженные функциональные нарушения, появление эрозий в течение первого года болезни, системные проявления, слишком молодой или пожилой возраст дебюта РА, плохие социально-экономические условия жизни [17].

Прогноз при РА столь же неблагоприятен,

как при сахарном диабете 1 типа, лимфогранулематозе 4 степени, одновременном поражении 3 коронарных артерий [18]. Перспективы улучшения прогноза напрямую связаны с началом адекватной базисной терапии на раннем этапе заболевания, когда отсутствуют деструктивные изменения и своевременной ее коррекции путем назначения терапии 2-й линии, в том числе БЛС [19].

Экономическое бремя РА складывается из прямых расходов на оказание медицинской помощи и косвенных затрат вследствие утраты пациентом трудоспособности. D. Huscher с соавт. установлено, что в Европейском союзе РА является самым распространенным и дорогостоящим ревматическим заболеванием, общая стоимость годового курса лечения пациента с РА составила в 2006 году 15 637 евро, а при функциональных потерях более 50% она возрастала до 34 915 евро [20]. Ежегодное экономическое бремя РА в США составляет 19,3 млрд. долларов США, из них 56% (10,9 млрд.) приходится на косвенные расходы [21]. В Российской Федерации затраты на одного пациента с РА составляет 471,3 тыс российских рублей в год и 973 российских рубля в пересчете на душу населения [22].

Таким образом, учитывая высокую распространенность РА, его значимое социально-экономическое бремя, особую роль для предотвращения негативных последствий заболевания играет адекватное и своевременное лечение заболевания.

Основные принципы лечения РА

В настоящее время лечение РА осуществляется согласно концепции «Лечение до достижения цели» – «*Treat To Target*», основанной на следующие принципах [19]:

1. Цель лечения РА – достижение ремиссии или низкой активности заболевания.
2. Для достижения этой цели лечение сБПЛС должно начинаться как можно раньше, желательно не позднее 3-х месяцев от первых клинических проявлений заболевания.
3. Лечение должно быть максимально активным для достижения наилучшего терапевтического эффекта.

Лекарственными средствами первой линии для РА являются синтетические базисные противовоспалительные лекарственные средства (сБПЛС), которые должны назначаться всем пациентам незамедлительно после верификации

диагноза. Традиционные сБПЛС составляют основу патогенетической терапии РА. По приоритетности они подразделяются на препараты 1-й линии (метотрексат) и 2-й линии (лефлуномид, сульфасалазин и др.) [19]. При недостаточной эффективности или плохой переносимости сБПЛС каждые 3-6 месяцев терапия корректируется путем эскалации доз уже назначенных лекарственных средств, замены препаратов внутри группы и/или их комбинации, назначения БЛС [19, 23]. Согласно рекомендациям ACR/EULAR при неэффективности сБПЛС и наличии факторов неблагоприятного прогноза (наличие высоких уровней аутоантител, высокая активность заболевания, раннее появление костных эрозий, неэффективность двух сБПЛС) следует незамедлительно добавить к лечению БЛС. Актуальные международные рекомендации по лечению РА не выделяют какое-либо БЛС в качестве препарата выбора в связи с их сходной эффективностью, установленной в клинических испытаниях [19, 23].

Таким образом, важной задачей лечения РА является тщательный мониторинг эффективности лечения и своевременная коррекция терапии. Применение БЛС для лечения РА позволяет существенно повысить его эффективность [24].

Термины и понятия, касающиеся биологической терапии

В законе Республике Беларусь «О лекарственных средствах» от 20 июля 2006 года в редакции от 17.11.2014 года приведены следующие определения, касающиеся биологической терапии.

Биологическое лекарственное средство – лекарственное средство, полученное или выделенное из биологического источника, а также синтезированное методами биотехнологии.

Биотехнологическое лекарственное средство – БЛС, произведенное путем биотехнологических процессов с применением технологии рекомбинантной ДНК, технологии контролируемой экспрессии генов, кодирующих выработку биологически активных белков, методов гибридизации и моноклональных антител и других биотехнологических процессов.

Биологически аналогичное лекарственное средство (биоаналог) – БЛС, аналогичное по безопасности, эффективности и качеству оригинальному лекарственному средству в такой же лекарственной форме.

Российская ассоциация ревматологов использует термин генно-инженерные биологические препараты [25].

Генно-инженерные биологические препараты – группа лекарственных средств, характеризующаяся селективным действием на определенные механизмы развития хронического воспаления и представляющая собой моноклональные антитела к иммунокомпетентным клеткам или провоспалительным цитокинам, гибридные белковые молекулы, ингибирующие активность цитокинов или взаимодействие иммунокомпетентных клеток [25].

Основные БЛС, используемые в Республике Беларусь для лечения РА

В настоящее время в Республике Беларусь для лечения РА зарегистрировано 3 класса БЛС.

1. Ингибиторы ФНО α :

Инфликсимаб – химерные мышино-человеческие моноклональные антитела к ФНО α ;

Адалimumаб – полностью человеческие моноклональные антитела к ФНО α ;

Этанерцепт – растворимая гибридная молекула, состоящая из ФНО-рецептора, соединенная с Fc-фрагментом IgG1 человека.

2. Блокаторы рецепторов ИЛ-6:

Тоцилизумаб – гуманизированные моноклональные антитела IgG1 к мембранной и растворимой формам рецептора ИЛ-6.

Анти-В-клеточные лекарственные средства:

3. Ритуксимаб – химерные мышино-человеческие моноклональные антитела к рецептору CD20 В-лимфоцитов.

Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа

Ингибирование ФНО α с помощью биологических агентов используется при лечении РА с 2004 года, когда для внедрения в клиническую практику Фармакологическим комитетом США были одобрены моноклональные антитела к ФНО α – инфликсимаб (Ремикейд), которые ранее обозначались как сА2. Позднее были разработаны этанерцепт, адалimumаб, голимумаб, цертолизумаб пегол [23].

Наиболее очевидный механизм действия моноклональных антител – связывание и ингибирование синтеза провоспалительных медиаторов. Моноклональные антитела к ФНО α селективно

связываются с ФНО α и нейтрализуют его биологические функции за счет блокады его взаимодействия с поверхностными p55 и p75 клеточными рецепторами к ФНО α [23].

Установлено, что анти-ФНО α терапия модифицирует такие процессы, как клеточный и фенотипический состав, активацию стромальных клеток, ангиогенез (включая активацию эндотелиальных клеток, неоваскуляризацию, экспрессию клеточных молекул адгезии), лимфоангиогенез, экспрессию цитокинов и хемокинов, активацию регуляторных механизмов (например, ИЛ-10), соотношение ММР и их тканевых ингибиторов, а также тканевую макроархитектуру [26].

Инфликсимаб представляет собой химерные антитела, состоящие из вариабильной (Fv) области высокоафинных нейтрализующих мышинных моноклональных антител к ФНО α (A2), соединенных с фрагментом молекулы IgG1k человека, в целом занимающем две трети молекулы антител. Препарат обладает очень высокой аффинностью к тримерному ФНО α Kd – 100рМ и *in vitro* эффективно подавляет активность секретируемого и мембран-ассоциированного ФНО α .

Для лечения РА инфликсимаб применяется в виде внутривенных инфузий в дозе 3 мг/кг, продолжительность инфузии – 2 часа. Лечение начинают с «нагрузочного периода»: первые 3 инфузии проводят на 0, 2 и 6 неделе лечения. Четвертую и все последующие инфузии проводят с интервалом 8 недель [27]. Однако возможны и другие варианты дозирования и частоты введения при активном РА. В частности, установлен хороший эффект инфликсимаба в дозе 6,98 мг/кг каждые 8 недель для лечения активного РА по сравнению с применением монотерапии метотрексатом [28].

Адалimumаб представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG1 человека. Адалimumаб применяется подкожно по 40 мг 1 раз в 2 недели [29].

Этанерцепт представляет собой гибридную молекулу, состоящую из рецептора ФНО α с молекулярной массой 75 кДа, соединенную с Fc-фрагментом IgG человека. Этанерцепт блокирует *in vitro* биологические эффекты ФНО α путем конкурентного связывания ФНО α и ФНО β (лимфотоксин α) с их мембранным рецептором, отменяя тем самым биологический эффект ФНО α [30]. Лекарственное средство напрямую или косвенно модулирует биологические эффек-

ты ФНО α , такие как экспрессия молекул адгезии ICAM1, синтез ИЛ-6, ИЛ-1, ММР. У пациентов с РА при лечении этанерцептом снижается количество клеток, синтезирующих провоспалительные цитокины (ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИФН γ), при этом число продуцентов противовоспалительного ИЛ-10 не изменяется. Нормализация соотношения клеток, синтезирующих ИФН γ и ИЛ-10 ассоциируется со снижением клинической активности РА. Этанерцепт не вызывает нарушение Т-клеточного иммунного ответа на микробные антигены и коллаген II типа, изменения фенотипа периферических лимфоцитов, пролиферации лимфоцитов, функции нейтрофилов и уровней сывороточных иммуноглобулинов [31].

Блокаторы ФНО α обладают мощным структурно-модифицирующим эффектом и замедляют, а при условии применения на додеструктивной стадии предотвращают прогрессирование деструкции суставов. Торможение деструкции может происходить даже несмотря на отсутствие клинического эффекта терапии блокаторами ФНО α [32].

Эффективность блокаторов ФНО α при РА была продемонстрирована в многочисленных клинических исследованиях и подтверждена в метаанализах [27, 31]. Подтверждена сходная эффективность оригинальных блокаторов ФНО α и их биоаналогов [33].

Однако уже сейчас понятно, что результаты клинических исследований сложно имплементировать в реальную клиническую практику. Основной причиной является то, что только 7,6-44% пациентов из рутинной практики соответствуют критериям включения в клинические исследования [33, 34]. Таким образом, следует ожидать значительного несоответствия между результатами клинических испытаний и эффективностью блокаторов ФНО α в реальной практике. По данным исследования MODERATE при исходно умеренной активности РА при лечении блокаторами ФНО α в течение года ремиссии достигли всего 21% пациентов, снижения DAS28-CRP больше чем на 1,2 – 58% пациентов, умеренного и хорошего ответа на по критериям EULAR 46% и 35% соответственно [35]. В работе Siljehult F и соавторов хорошего и умеренного ответа на лечение инфликсимабом достигли 74,5% пациентов [36].

Блокаторы рецепторов интерлейкина 6

Тоцилизумаб представляет собой реком-

бинантное гуманизированное моноклональное антитело подкласса IgG1 к человеческому рецептору ИЛ-6, которое селективно связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6, блокируя эффекты ИЛ-6 (подавляет синтез иммуноглобулинов, активацию Т-клеток, выработку белков острой фазы воспаления в печени и гемопоэз, активацию остеокластов и др.) [37].

Тоцилизумаб зарекомендовал себя как высокоэффективное БЛС для лечения РА [38]. Патогенетическое действие выражается как в эффективном снижении активности РА и индукции ремиссии РА у 32,2% пациентов с РА, так и в достижении рентгенологической ремиссии у 88,9% пациентов через 3 года лечения [39]. В одном из последних мета-анализов [40] доказано преимущество тоцилизумаба перед другими БЛС. В исследовании ADACTA [41] – проводилось прямое сравнение монотерапии тоцилизумаба и адалимумаба. По его результатам достигли ремиссии 39,9% пациентов, получавших тоцилизумаб и всего 10,4% пациентов, получавших адалимумаб. Несмотря на доказанную эффективность тоцилизумаба в монотерапии, установлены значимые преимущества комбинированного лечения с метотрексатом, как в отношении эффективности терапии, так и предотвращении суставной деструкции [42]. Тоцилизумаб оказывает действие не только на суставной синдром, но и эффективен в отношении ряда системных проявлений РА. Установлено, что тоцилизумаб более эффективен при анемии хронического воспаления в рамках РА, при лечении тоцилизумабом по сравнению с другими БЛС и сБПЛС происходит значимое повышение уровня гемоглобина [43]. Установлена протективная роль тоцилизумаба при метаболических и сердечно-сосудистых нарушениях у пациентов с РА [44], которая подтверждается данными из реальной клинической практики [45]. Имеются предпосылки для доказательства преимуществ тоцилизумаба у пациентов с РА и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа [46]. Также установлены позитивные эффекты тоцилизумаба при потере костной массы [47], слабости и депрессии [48, 49].

Длительное лечение тоцилизумабом хорошо переносится и редко приводит к развитию побочных эффектов, требующих прерывания терапии. Инфузионные и постинъекционные реакции становятся причиной прерывания лечения менее чем у 1% пациентов, не отмечено повышения ча-

стоты развития серьезных нежелательных явлений и туберкулезной инфекции [39].

Анти-В-клеточная терапия

Первым из разработанных анти-В-клеточных БЛС является ритуксимаб - химерное моноклональное антитело, связывающееся с поверхностным маркером CD20 на В-клетках. Действие препарата охватывает пре-В-клетки, зрелые В-клетки и В-клетки памяти. После связывания с ритуксимабом В-клетки погибают вследствие запуска ряда механизмов, включающих антитело-зависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность, комплемент-зависимую цитотоксичность и апоптоз [50]. Ритуксимаб обладает более высокой эффективностью по сравнению с монотерапией метотрексатом как у прежде naïвных по биологической терапии пациентов, так и у ранее получавших лечение блокаторами ФНОα [50, 51]. Биоаналоги ритуксимаба также не уступают по эффективности и безопасности оригинатору и одобрены для применения в реальной клинической практике [52, 53]. Исходя из механизма действия ритуксимаба на В-клетки объясняется его наибольшая эффективность при серопозитивном варианте РА [54]. Однако у пациентов с серопозитивным РА, прежде не леченных биологическими агентами, установлена сходная эффективность лечения ритуксимабом и блокаторами ФНОα [55, 56]. Ритуксимаб и тоцилизумаб имеют сходную эффективность при назначении в качестве второй линии БЛС при условии недостаточного ответа на блокаторы ФНОα [57].

Анти-В-клеточная терапия ритуксимабом эффективна при системных проявлениях РА. Получены положительные результаты при лечении ревматоидного васкулита [58], интерстициальных поражений легких [59], кератита и склерита [60]. Установлена эффективность ритуксимаба при синдроме Фелти [61].

Лечение ритуксимабом хорошо переносится и редко приводит к развитию нежелательных явлений, требующих прерывания терапии. Наиболее часто развиваются инфузионные реакции (30-35% после первой инфузии) с тенденцией к снижению при повторном введении [62]

Заключение

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. РА представляет собой значимую медико-социальную проблему. Заболевание приводит к снижению качества и продолжительности жизни пациентов. Высокая стоимость РА определяется значительными затратами на лечение пациентов, прогрессивно увеличивающимися по мере появления новых БЛС. Значительный материальный ущерб государству наносит временная и стойкая нетрудоспособность пациентов с РА.

2. Внедрение инновационных методов терапии РА с использованием БЛС существенно повышает эффективность лечения заболевания и улучшает прогноз заболевания и имеет экономическую выгоду для здравоохранения.

Литература

1. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative / D. Aletaha [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2010 Sep. – Vol. 62, N 9. – P. 2569–2581.
2. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force / J. S. Smolen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016 Jan. – Vol. 75, N 1. – P. 3–15.
3. Disability in rheumatoid arthritis in the era of biological treatments / E. Krishnan [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol. 71, N 2. – P. 213–218.
4. Batko, B. Indirect Costs of Rheumatoid Arthritis Depending on Type of Treatment – A Systematic Literature Review [Electronic resource] / B. Batko, P. Rolska-Wójcik, M. Władysiek // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2019. – Vol. 16. – Mode of access: <https://www.mdpi.com/1660-4601/16/16/2966>. – Date of access: 27.11.2020.
5. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017 / S. Safiri [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2019 Nov. – Vol. 78, N 11. – P. 1463–1471.
6. Ли́ла, А. М. Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации / А. М. Ли́ла, Р. О. Древалёв, В. В. Шипицын // *Современ. ревматология.* – 2018. – Т. 12, № 3. – С. 112–119.
7. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование (Raiser) / О. М. Фоломеева [и др.] // *Науч.-практ. ревматология.* – 2010. – Т. 48, № 1. – С. 50–60.
8. Волкова, М. В. Ранний артрит: актуальность, иммунопатология, диагностика / М. В. Волкова, Е. В. Кундер // *Вестн. ВГМУ.* – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 13–24.
9. Rheumatoid arthritis and excess mortality: down but not out. A primary care cohort study using data from Clinical Practice Research Datalink / A. Abhishek [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2018 Jun. – Vol. 57, N 6. – P. 977–981.
10. Associations of disease activity and treatment with mortality in men with rheumatoid arthritis: results from the VARA registry / T. R. Mikuls [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2011 Jun. –

- Vol. 50, N1. – P. 101–109.
11. Mortality and its predictors in patients with rheumatoid arthritis: a Danish population-based inception cohort study / J. K. Pedersen [et al.] // *Scand. J. Rheumatol.* – 2018 Sep. – Vol. 47, N 5. – P. 371–377.
12. Incidence and Prevalence of Major Adverse Cardiovascular Events in Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Axial Spondyloarthritis / K. Lauper [et al.] // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. – 2018 Dec. – Vol. 70, N 12. – P. 1756–1763.
13. Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease / P. W. Meyer [et al.] // *Cardiovasc. J. Afr.* – 2018 Sep-Oct. – Vol. 29, N 5. – P. 317–321.
14. Health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis [Electronic resource] / W. Katchamart [et al.] // *BMC Rheumatol.* – 2019 Aug. – Vol. 3. – Mode of access: <https://bmcrheumatol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41927-019-0080-9>. – Date of access: 27.11.2020.
15. Каратеев, Д. Е. Основные тенденции и вариабельность эволюции ревматоидного артрита: результаты многолетнего наблюдения / Д. Е. Каратеев // *Науч.-практ. ревматология*. – 2004. – Т. 42, № 1. – С. 8–14.
16. The course of radiologic damage during the first six years of rheumatoid arthritis / H. M. Hulsmans [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2000 Sep. – Vol. 43, N 9. – P. 1927–1940.
17. Albrecht, K. Poor prognostic factors guiding treatment decisions in rheumatoid arthritis patients: a review of data from randomized clinical trials and cohort studies [Electronic resource] / K. Albrecht, A. Zink // *Arthritis Res. Ther.* – 2017 Mar. – Vol. 19. – Mode of access: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-017-1266-4>. – Date of access: 27.11.2020.
18. Насонов, Е. Л. Ревматоидный артрит: терапевтические проблемы / Е. Л. Насонов // *Врач*. – 1999. – № 5. – С. 7–10.
19. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update / J. S. Smolen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2020 Jun. – Vol. 79, N 6. – P. 685–699.
20. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany / D. Huscher [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006 Sep. – Vol. 65, N 9. – P. 1175–1183.
21. Societal cost of rheumatoid arthritis patients in the US / H. Birnbaum [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2010 Jun. – Vol. 26, N 1. – P. 77–90.
22. Лиля, А. М. Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации / А. М. Лиля, Р. О. Древал, В. В. Шипицын // *Соврем. ревматология*. – 2018. – Т. 12, № 3. – С. 112–119.
23. Волкова, М. В. Прогнозирование эффективности инфликсимаба при ревматоидном артрите / М. В. Волкова // *Лечеб. дело*. – 2019. – № 5. – С. 17–21.
24. Lorenz, H. M. Biological agents: a novel approach to the therapy of rheumatoid arthritis / H. M. Lorenz // *Expert Opin. Investig. Drugs*. – 2000 Jul. – Vol. 9, N 7. – P. 1479–1490.
25. Ревматология : нац. рук. / под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 720 с.
26. Anti-tumour necrosis factor specific antibody (infliximab) treatment provides insights into the pathophysiology of rheumatoid arthritis / R. N. Maini [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 1999 Nov. – Vol. 58, suppl. 1. – P. I56–I60.
27. Инструкция по применению препарата Ремикейд // *Vidal Беларусь. Справочник лекарственных препаратов [Электронный ресурс]*. – Режим доступа: https://www.vidal.by/poisk_preparatov/remicade.html. – Дата доступа: 02.12.2020.
28. Efficacy and safety of infliximab: A comparison with other biological disease-modifying anti-rheumatic drugs / D. Kobayashi [et al.] // *Mod. Rheumatol.* – 2018 Jul. – Vol. 28, N 4. – P. 599–605.
29. Adalimumab (Адалимуаб) // *Vidal. Справочник лекарственных средств [Электронный ресурс]*. – Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/1785>. – Дата доступа: 27.11.2020.
30. Насонов, Е. Л. Этанерцепт: итоги и перспективы применения при ревматоидном артрите / Е. Л. Насонов // *Науч.-практ. ревматология*. – 2012. – № 4, прил. 4. – С. 2–21.
31. Clinical and radiological dissociation of anti-TNF plus methotrexate treatment in early rheumatoid arthritis in routine care: results from the ABRAB study [Electronic resource] / P. Juhász [et al.] // *BMC Musculoskelet. Disord.* – 2014 Jul. – Vol. 15. – Mode of access: <https://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2474-15-251>. – Date of access: 27.11.2020.
32. Efficacy and effectiveness of tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis in randomized controlled trials and routine clinical practice / K. J. Aaltonen [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2017 May. – Vol. 56, N 5. – P. 725–735.
33. Bae, S. C. Comparative efficacy and safety of biosimilar-infliximab and originator-infliximab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials / S. C. Bae, Y. H. Lee // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2018 May. – Vol. 21, N 5. – P. 922–929.
34. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation / M. Stevenson [et al.] // *Health Technol. Assess.* – 2016 Apr. – Vol. 20, N 35. – P. 601–610.
35. Anti-TNF treatment response in rheumatoid arthritis patients with moderate disease activity: a prospective observational multicentre study (MODERATE) / F. Ceccarelli [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2017 Jan-Feb. – Vol. 35, N 1. – P. 24–32.
36. Concentrations of infliximab and anti-drug antibodies in relation to clinical response in patients with rheumatoid arthritis / F. Siljehult [et al.] // *Scand. J. Rheumatol.* – 2018 Sep. – Vol. 47, N 5. – P. 345–350.
37. Nishimoto, N. Interleukin 6: from bench to bedside / N. Nishimoto, T. Kishimoto // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* – 2006 Nov. – Vol. 2, N 11. – P. 619–626.
38. Singh, J. A. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review / J. A. Singh, S. Beg, M. A. Lopez-Olivo // *J. Rheumatol.* – 2011 Jan. – Vol. 38, N 1. – P. 10–20.
39. Clinical and structural remission rates increased annually and radiographic progression was continuously inhibited during a 3-year administration of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: A multi-center, prospective cohort study by the Michinoku Tocilizumab Study Group / Y. Hirabayashi

- [et al.] // *Mod. Rheumatol.* – 2016 Nov. – Vol. 26, N 6. – P. 828–835.
40. Comparative effectiveness of biologics for the management of rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis / R. Alfonso-Cristancho [et al.] // *Clin. Rheumatol.* – 2017 Jan. – Vol. 36, N 1. – P. 25–34.
41. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial / C. Gabay [et al.] // *Lancet.* – 2013 May. – Vol. 381, N 9877. – P. 1541–1550.
42. Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective, randomised, controlled study (SURPRISE study) / Y. Kaneko [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016 Nov. – Vol. 75, N 11. – P. 1917–1923.
43. Effectiveness of biologic and nonbiologic antirheumatic drugs on anaemia markers in 153,788 patients with rheumatoid arthritis: new evidence from real-world data / S. K. Paul [et al.] // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2018 Feb. – Vol. 47, N 4. – P. 478–484.
44. Effects of Tocilizumab, an Anti-Interleukin-6 Receptor Antibody, on Serum Lipid and Adipokine Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis / E. Hoffman [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019 Sep. – Vol. 20, N 18. – P. 4633.
45. Kim, S. C. When Randomized Clinical Trials and Real-World Evidence Say the Same: Tocilizumab and its Cardiovascular Safety / S. C. Kim, S. Schneeweiss // *Arthritis Rheumatol.* – 2020 Jan. – Vol. 72, N 1. – P. 4–6.
46. Effects of inhibition of interleukin-6 signalling on insulin sensitivity and lipoprotein (a) levels in human subjects with rheumatoid diseases / O. Schultz [et al.] // *PLoS One.* – 2010 Dec. – Vol. 5, N 12. – P. e14328.
47. Relation of interleukin-6 in rheumatoid arthritis patients to systemic bone loss and structural bone damage / M. H. Abdel Meguid [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2013 Mar. – Vol. 33, N 3. – P. 697–703.
48. Fatigue in rheumatoid arthritis: quantitative findings on the efficacy of tocilizumab and on factors associated with fatigue. The French multicentre prospective PEPS Study / L. Gossec [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2015 Sep–Oct. – Vol. 33, N 5. – P. 664–670.
49. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis: an evidence-based review and patient selection / M. Biggioggero [et al.] // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2018 Dec. – Vol. 13. – P. 57–70.
50. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)) / P. Emery [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010 Sep. – Vol. 69, N 9. – P. 1629–1635.
51. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis / J. C. W. Edwards [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004 Jun. – Vol. 350, N 25. – P. 2572–2581.
52. Comparative assessment of clinical response in patients with rheumatoid arthritis between PF-05280586, a proposed rituximab biosimilar, and rituximab / J. H. Williams [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2016 Dec. – Vol. 82, N 6. – P. 1568–1579.
53. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов Ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтегра®) при ревматоидном артрите (исследование Biora) / Е. Л. Насонов [и др.] // *Науч.-практ. ревматология.* – 2016. – Т. 54, № 5. – С. 510–519.
54. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis / J. D. Isaacs [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013 Mar. – Vol. 72, N 3. – P. 329–336.
55. The status of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody are not associated with the effect of anti-TNF α agent treatment in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis / L. Qianwen [et al.] // *PLoS One.* – 2014 Feb. – Vol. 9, N 2. – P. e89442.
56. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial / D. Porter [et al.] // *Lancet.* – 2016 Jul. – Vol. 388, N 10041. – P. 239–247.
57. Tocilizumab and rituximab have similar effectiveness and are both superior to a second tumour necrosis factor inhibitor in rheumatoid arthritis patients who discontinued a first TNF inhibitor / D. Santos-Faria [et al.] // *Acta Reumatol. Port.* – 2019 Apr–Jun. – Vol. 44, N 2. – P. 103–113.
58. Rituximab Therapy for Systemic Rheumatoid Vasculitis: Indications, Outcomes and Adverse Events / C. M. Coffey [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2020 Apr. – Vol. 47, N 4. – P. 518–523.
59. Duarte, A. C. The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients-an overview of different types of involvement and treatment / A. C. Duarte, J. C. Porter, M. J. Leandro // *Rheumatology (Oxford).* – 2019 Nov. – Vol. 58, N 11. – P. 2031–2038.
60. Rituximab treatment for persistent scleritis associated with rheumatoid arthritis / B. Iaccheri [et al.] // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2010 Jun. – Vol. 18, N 3. – P. 223–225.
61. Chandra, P. A. Rituximab is useful in the treatment of Felty's syndrome / P. A. Chandra, Y. Margulis, C. Schiff // *Am. J. Ther.* – 2008 Jul–Aug. – Vol. 15, N 4. – P. 321–322.
62. Zisapel, M. Rituximab in rheumatoid arthritis - therapeutic aspects based on 18 years of global experience / M. Zisapel, D. Paran, O. Elkayam // *Harefuah.* – 2019 Sep. – Vol. 158, N 9. – P. 595–600.

Поступила 29.09.2020 г.
Принята в печать 11.12.2020 г.

References

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010 Sep;62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584
2. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jan;75(1):3-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524
3. Krishnan E, Lingala B, Bruce B, Fries JF. Disability in rheumatoid arthritis in the era of biological treatments. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(2):213-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200354
4. Batko B, Rolska-Wójcik P, Władysławski M. Indirect Costs of Rheumatoid Arthritis Depending on Type of Treatment – A Systematic Literature Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/16/16/2966> [Accessed 27th November 2020].
5. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis.* 2019 Nov;78(11):1463-1471. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215920
6. Lila AM, Dreval RO, Shipitsyn VV. Assessment of the organization of medical care and drug provision for rheumatic diseases and the socio-economic burden of these diseases in the Russian Federation. *Sovrem Revmatologiya.* 2018;12(3):112-9. (In Russ.)
7. Folomeeva OM, Nasonov EL, Andrianova IA, Galushko EA, Goryachev DV, Dubinina TV, et al. Rheumatoid arthritis in rheumatological practice in Russia: the severity of the disease in the Russian population of patients. Cross-sectional Epidemiological Study (Raiser). *Nauch-Prakt Revmatologiya.* 2010;48(1):50-60. (In Russ.)
8. Volkova MV, Kunder EV. Early arthritis: relevance, immunopathology, diagnosis. *Vestn VGMU.* 2013;12(3):13-24. (In Russ.)
9. Abhishek A, Nakafero G, Kuo C-F, Mallen C, Zhang W, Grainge MJ, et al. Rheumatoid arthritis and excess mortality: down but not out. A primary care cohort study using data from Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Jun;57(6):977-981. doi: 10.1093/rheumatology/key013
10. Mikuls TR, Fay BT, Michaud K, Sayles H, Thiele GM, Caplan L, et al. Associations of disease activity and treatment with mortality in men with rheumatoid arthritis: results from the VARA registry. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Jan;50(1):101-9. doi: 10.1093/rheumatology/keq232
11. Pedersen JK, Holst R, Primdahl J, Svendsen AJ, Hørslev-Petersen K. Mortality and its predictors in patients with rheumatoid arthritis: a Danish population-based inception cohort study. *Scand J Rheumatol.* 2018 Sep;47(5):371-377. doi: 10.1080/03009742.2017.1420223
12. Lauper K, Courvoisier DS, Chevallier P, Finckh A, Gabay C. Incidence and Prevalence of Major Adverse Cardiovascular Events in Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018 Dec;70(12):1756-1763. doi: 10.1002/acr.23567
13. Meyer PW, Anderson R, Ker JA, Ally MT. Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease. *Cardiovasc J Afr.* 2018 Sep-Oct;29(5):317-321. doi: 10.5830/CVJA-2018-018
14. Katchamart W, Narongroeknawin P, Chanapai W, Thaweerattakul P. Health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatol.* 2019 Aug;3. Available from: <https://bmc-rheumatol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41927-019-0080-9> [Accessed 27th November 2020].
15. Karateev DE. Main trends and variability in the evolution of rheumatoid arthritis: results of long-term follow-up. *Nauch-Prakt Revmatologiya.* 2004;42(1): 8-14. (In Russ.)
16. Hulsmans HM, Jacobs JW, van der Heijde DM, van Albada-Kuipers GA, Schenk Y, Bijlsma JW. The course of radiologic damage during the first six years of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000 Sep;43(9):1927-40. doi: 10.1002/1529-0131(200009)43:9<1927::AID-ANR3>3.0.CO;2-B
17. Albrecht K, Zink A. Poor prognostic factors guiding treatment decisions in rheumatoid arthritis patients: a review of data from randomized clinical trials and cohort studies. *Arthritis Res Ther.* 2017 Mar;19. Available from: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-017-1266-4> [Accessed 27th November 2020].
18. Nasonov EL. Rheumatoid Arthritis: Therapeutic Challenges. *Vrach.* 1999;(5):7-10. (In Russ.)
19. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados Maxime, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun;79(6):685-699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
20. Huscher D, Merkesdal S, Thiele K, Zeidler H, Schneider M, Zink A, et al. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. *Ann Rheum Dis.* 2006 Sep;65(9):1175-83. doi: 10.1136/ard.2005.046367
21. Birnbaum H, Pike C, Kaufman R, Marynchenko M, Kidolezi Y, Cifaldi M. Societal cost of rheumatoid arthritis patients in the US. *Curr Med Res Opin.* 2010 Jan;26(1):77-90. doi: 10.1185/03007990903422307
22. Lila AM, Dreval RO, Shipitsyn VV. Assessment of the organization of medical care and drug provision for rheumatic diseases and the socio-economic burden of these diseases in the Russian Federation. *Sovrem Revmatologiya.* 2018;12(3):112-9. (In Russ.)
23. Volkova MV. Predicting the effectiveness of infliximab in rheumatoid arthritis. *Lecheb Delo.* 2019;(5):17-21. (In Russ.)
24. Lorenz HM. Biological agents: a novel approach to the therapy of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2000 Jul;9(7):1479-90. doi: 10.1517/13543784.9.7.1479
25. Nasonov EL, Nasonova VA, red. *Rheumatology: nats ruk. 2-e izd, ispr i dop.* Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2010. 720 p.
26. Maini RN, Taylor PC, Paleolog E, Charles P, Ballara S, Brennan FM, Feldmann M. Anti-tumour necrosis factor specific antibody (infliximab) treatment provides insights into the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1999 Nov;58 Suppl 1(Suppl 1):I56-60. doi: 10.1136/ard.58.2008.i56
27. Instructions for use of the drug Remicade. V: Vidal Belarus. *Spravochnik lekarstvennykh preparatov [Elektronnyi resurs].* Rezhim dostupa: https://www.vidal.by/poisk_preparatov/remicade.html. Data dostupa: 02.12.2020. (In Russ.)

28. Kobayashi D, Ito S, Takai C, Hasegawa E, Nomura Y, Otani H, et al. Efficacy and safety of infliximab: A comparison with other biological disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Mod Rheumatol*. 2018 Jul;28(4):599-605. doi: 10.1080/14397595.2017.1380250
29. Adalimumab (Adalimumab). V: Vidal. Spravochnik lekarstvennykh sredstv [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/1785>. Data dostupa: 27.11.2020.
30. Nasonov EL. Etanercept: results and prospects of use in rheumatoid arthritis. *Nauch-Prakt Revmatologiya*. 2012;(4 Pril 4):2-21. (In Russ.)
31. Juhász P, Mester Á, Biró A-J, Héjj G, Poór G. Clinical and radiological dissociation of anti-TNF plus methotrexate treatment in early rheumatoid arthritis in routine care: results from the ABRAB study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Jul;15. Available from: <https://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2474-15-251> [Accessed 27th November 2020].
32. Aaltonen KJ, Ylikylä S, Joensuu JT, Isomäki P, Piriälä L, Kauppi M, et al. Efficacy and effectiveness of tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis in randomized controlled trials and routine clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 May;56(5):725-735. doi: 10.1093/rheumatology/kew467
33. Bae SC, Lee YH. Comparative efficacy and safety of biosimilar-infliximab and originator-infliximab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Rheum Dis*. 2018 May;21(5):922-9.
34. Stevenson M, Archer R, Tosh J, Simpson E, Everson-Hock E, Stevens J, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016 Apr;20(35):601-10. doi: 10.3310/hta20350
35. Ceccarelli F, Massafra U, Perricone C, Idolazzi L, Giacomelli R, Tirri R, et al. Anti-TNF treatment response in rheumatoid arthritis patients with moderate disease activity: a prospective observational multicentre study (MODERATE). *Clin Exp Rheumatol*. 2017 Jan-Feb;35(1):24-32.
36. Siljehult F, Årlestig L, Eriksson C, Rantapää-Dahlqvist S. Concentrations of infliximab and anti-drug antibodies in relation to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2018 Sep;47(5):345-350. doi: 10.1080/03009742.2018.1433232
37. Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6: from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006 Nov;2(11):619-26. doi: 10.1038/ncprheum0338
38. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol*. 2011 Jan;38(1):10-20. doi: 10.3899/jrheum.100717
39. Hirabayashi Y, Munakata Y, Miyata M, Urata Y, Saito K, Okuno H, et al. Clinical and structural remission rates increased annually and radiographic progression was continuously inhibited during a 3-year administration of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: A multicenter, prospective cohort study by the Michinoku Tocilizumab Study Group. *Mod Rheumatol*. 2016 Nov;26(6):828-835. doi: 10.3109/14397595.2016.1160991
40. Alfonso-Cristancho R, Armstrong N, Arjunji R, Riemsma R, Worthy G, Ganguly R, et al. Comparative effectiveness of biologics for the management of rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2017 Jan;36(1):25-34. doi: 10.1007/s10067-016-3435-2
41. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*. 2013 May;381(9877):1541-50. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60250-0
42. Kaneko Y, Atsumi T, Tanaka Y, Inoo M, Kobayashi-Haraoka H, Amano K, et al. Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective, randomised, controlled study (SURPRISE study). *Ann Rheum Dis*. 2016 Nov;75(11):1917-1923. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208426
43. Paul SK, Montvida O, Best J, Gale S, Pethoe-Schramm A, Sarsour K. Effectiveness of biologic and nonbiologic antirheumatic drugs on anaemia markers in 153,788 patients with rheumatoid arthritis: new evidence from real-world data. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Feb;47(4):478-484. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.08.001
44. Hoffman E, Rahat MA, Feld J, Elias M, Rosner I, Kaly L, et al. Effects of Tocilizumab, an Anti-Interleukin-6 Receptor Antibody, on Serum Lipid and Adipokine Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep;20(18):4633. doi: 10.3390/ijms20184633
45. Kim SC, Schneeweiss S. When Randomized Clinical Trials and Real-World Evidence Say the Same: Tocilizumab and its Cardiovascular Safety. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Jan;72(1):4-6. doi: 10.1002/art.41092
46. Schultz O, Oberhauser F, Saech J, Rubbert-Roth A, Hahn M, Krone W, et al. Effects of inhibition of interleukin-6 signalling on insulin sensitivity and lipoprotein (a) levels in human subjects with rheumatoid diseases. *PLoS One*. 2010 Dec;5(12):e14328. doi: 10.1371/journal.pone.0014328
47. Abdel Meguid MH, Hamad YH, Swilam RS, Barakat MS. Relation of interleukin-6 in rheumatoid arthritis patients to systemic bone loss and structural bone damage. *Rheumatol Int*. 2013 Mar;33(3):697-703. doi: 10.1007/s00296-012-2375-7
48. Gossec L, Steinberg G, Rouanet S, Combe B. Fatigue in rheumatoid arthritis: quantitative findings on the efficacy of tocilizumab and on factors associated with fatigue. The French multicentre prospective PEPS Study. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Sep-Oct;33(5):664-70.
49. Biggioggero M, Crotti C, Becciolini A, Favalli EG. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis: an evidence-based review and patient selection. *Drug Des Devel Ther*. 2018 Dec;13:57-70. doi: 10.2147/DDDT.S150580
50. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, Isaacs JD, Combe B, Racewicz AJ, et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)). *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1629-35. doi: 10.1136/ard.2009.119933
51. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-

- Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004 Jun;350(25):2572-81. doi: 10.1056/NEJMoa032534
52. Williams JH, Hutmacher MM, Zierhut ML, Becker J-C, Gumbiner B, Spencer-Green George, et al. Comparative assessment of clinical response in patients with rheumatoid arthritis between PF-05280586, a proposed rituximab biosimilar, and rituximab. *Br J Clin Pharmacol.* 2016 Dec;82(6):1568-1579. doi: 10.1111/bcp.13094
 53. Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, Knyazeva LA, Mazurov VI, Samigullina RR, i dr. Results of a Phase III Comparative Clinical Study of Rituximab (Acellbia® and Mabthera®) for Rheumatoid Arthritis (Biora Study). *Nauch-Prakt Revmatologii.* 2016;54(5):510-9. (In Russ.)
 54. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, Tak PP, Wang J, Lei G, et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013 Mar;72(3):329-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201117
 55. Qianwen L, Yufeng Y, Xin L, Guangliang S, Xiangni W, Di L, Yongzhe L, Xuan Z. The status of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody are not associated with the effect of anti-TNF α agent treatment in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014 Feb;9(2):e89442. doi: 10.1371/journal.pone.0089442
 56. Porter D, van Melckebeke J, Dale J, Messow CM, McConnachie A, Walker A, et al. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *Lancet.* 2016 Jul;388(10041):239-47. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00380-9
 57. Santos-Faria D, Tavares-Costa J, Eusébio M, Silva JL, Rodrigues JR, Sousa-Neves J, et al. Tocilizumab and rituximab have similar effectiveness and are both superior to a second tumour necrosis factor inhibitor in rheumatoid arthritis patients who discontinued a first TNF inhibitor. *Acta Reumatol Port.* 2019 Apr-Jun;44(2):103-113.
 58. Coffey CM, Richter MD, Crowson CS, Koster MJ, Warrington KJ, Ytterberg SR, et al. Rituximab Therapy for Systemic Rheumatoid Vasculitis: Indications, Outcomes and Adverse Events. *J Rheumatol.* 2020 Apr;47(4):518-523. doi: 10.3899/jrheum.181397
 59. Duarte AC, Porter JC, Leandro MJ. The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients-an overview of different types of involvement and treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Nov;58(11):2031-2038. doi: 10.1093/rheumatology/kez177
 60. Iaccheri B, Androudi S, Bocci Bartoloni E, Gerli R, Cagini C, Fiore T. Rituximab treatment for persistent scleritis associated with rheumatoid arthritis. *cul Immunol Inflamm.* 2010 Jun;18(3):223-5. doi: 10.3109/09273941003739928
 61. Chandra PA, Margulis Y, Schiff C. Rituximab is useful in the treatment of Felty's syndrome. *Am J Ther.* 2008 Jul-Aug;15(4):321-2. doi: 10.1097/MJT.0b013e318164bf32
 62. Zisapel M, Paran D, Elkayam O. Rituximab in rheumatoid arthritis - therapeutic aspects based on 18 years of global experience. *Harefuah.* 2019 Sep;158(9):595-600.

Submitted 29.09.2020

Accepted 11.12.2020

Сведения об авторах:

Волкова М.В. – к.м.н., доцент кафедры кардиологии и ревматологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования;

Кундер Е.В. – д.м.н., профессор кафедры кардиологии и ревматологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования;

Коневалова Н.Ю. – д.б.н., профессор кафедры общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Фролова А.В. – д.б.н., профессор кафедры клинической микробиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Volkava M.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Cardiology & Rheumatology, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education;

Kundzer A.V. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Cardiology & Rheumatology, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education;

Konevalova N.Y. – Doctor of Biological Sciences, professor of the Chair of General & Clinical Biochemistry with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Frolova A.V. – Doctor of Biological Sciences, professor of the Chair of Clinical Microbiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, д.3, корп. 3, Белорусская медицинская академия последипломного образования, кафедра кардиологии и ревматологии. E-mail: margovolkova@gmail.com – Волкова Маргарита Васильевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 220013, Minsk, 3-3 P. Brovki str., Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Chair of Cardiology & Rheumatology. E-mail: margovolkova@gmail.com – Marharyta V. Volkava.